

BOTULOTOXIN – STRUKTURA, MECHANIZMUS ÚČINKU A KLINICKÉ POUŽITÍ

MUDr. Jan Krhut

Urologické oddělení, FNŠP Ostrava-Poruba

Botulotoxin (BTX) je nejtoxičtější látka, kterou lidstvo zná. V současné době se k ní obrací pozornost odborné lékařské veřejnosti, protože nalézá uplatnění v celé řadě klinických aplikací. Nejčastěji se používá v léčbě svalových spasticit, hyperhidrózy, fokálních dysfoníí, blefarospasmů, hyperaktivního měchýře, syndromu pánevní bolesti, tenzní cefalee, migrény, achalázie, análních fisur a vaginizmu. Počet indikací k použití botulotoxinu se neustále zvyšuje, někdy se proto o něm hovoří jako o penicilinu 21. století.

Práce předkládá přehled o struktuře, mechanismech působení a klinickém využití této látky.

Klíčová slova: botulotoxin, klostridium, nervosvalová ploténka, neurotoxin, acetylcholin.

BOTULINUM TOXIN – STRUCTURE, MECHANISM OF ACTION AND CURRENT CLINICAL APPLICATIONS

Botulinum toxin (BTX) is the most poisonous substance known. Currently, though, it is drawing attention of health care professionals and is being used in a number of clinical applications. Most commonly, it is used to treat muscular spasticities, hyperhidrosis, focal dysphonias, blepharospasms, overactive bladder, pelvic pain syndrome, tension cephalgia, migraine, achalasia, anal fissures, or vaginismus. The number of indications to use botulinum toxin is steadily increasing, thus it is sometimes referred to as the penicillin of the 21st century. The paper presents an overview of the structure, mechanisms of action and clinical applications of this substance.

Key words: botulinum toxin, clostridium, neuromuscular junction, neurotoxin, acetylcholine.

Urolog. pro Praxi, 2006; 5: 278–282

Botulotoxin – historický přehled

První popis klinického obrazu otravy botulotoxinem (BTX) pochází od německého lékaře, spisovatele a básníka dr. Justina Christiana Kerner (1786–1862). V Tübingenských přírodovědeckých a lékařských listech referoval v r. 1817 velmi podrobně o smrti sedláka, která nastala po požití vyuzené, ale nepřevařené klobásy (18). Proto také použil jako první pojem botulismus (z latinského botulus – klobása). Za příčinu úmrtí považoval působení přemíry mastných kyselin. *Clostridium botulinum* jako bakteriálního původce botulismu poprvé izoloval až v r. 1897 Žák Roberta Kocha Pierre Marie van Ermengem (1851–1932). V r. 1920 se podařilo Hermanu Sommerovi izolovat čistý BTX typu A a v r. 1949 Burgen objasnil mechanismus jeho působení bloádou nervosvalové ploténky (5). V klinické praxi byl BTX poprvé využit v r. 1981 anglickým oftalmologem Alanem Scottem v léčbě strabizmu (27).

Klinický obraz otravy botulotoxinem

Botulismus nejčastěji vzniká alimentární nákazou po požití nedokonale tepelně upravených masných výrobků. Ve střevě vytváří BTX komplex s hemaglutininem a dalšími netoxickými proteiny, které jej chrání před působením digestivních enzymů a usnadňují absorpci střevní stěnou.

U dětí může nákaza vzniknout po požití spór *Clostridií*, přičemž se BTX tvoří až v samotném střevě po jejich pomnožení. Zřídka může ke vzniku botulismu dojít i následkem rané kontaminace anaerobními mikroorganismy (6).

Klasický obraz alimentárního botulismu se v závislosti na dávce začíná rozvíjet po 12–36 hodinách

po intoxikaci. Časnými projevy jsou bolesti hlavy a končetin, suchost v ústech, nauzea a zvracení. Poté dochází k paréze okohybných svalů s diplopií, následují potíže polykací, dysartrie, dušnost, parézy končetinových svalů. Projevy poruch autonomní inervace (mydriáza, tachyarytmie, retence moči, obstipace) jsou již známkami závažné otravy. V nejvážnějších případech může dojít i k respiračnímu selhání. V závislosti na dávce trvají symptomy několik dnů až týdnů a ustupují v opačném pořadí, než v jakém se začaly projevovat. Z hlediska léčebného odeznívají symptomy lehkých otrav spontánně, u těžkých je většinou nutná intenzivní péče a nezřídka i umělá plicní ventilace.

Struktura botulotoxinu

Botulotoxin je produkován anaerobními mikroorganismy rodu *klostridium*. Zatím bylo izolováno celkem 6 možných původců (*Cl. botulinum*, *Cl. butyricum*, *Cl. barati* atd.), což zčásti vysvětluje i antigenní variabilitu toxinu. V dnešní době je známo celkem 7 imunologicky odlišných typů BTX (A–G). Zatímco sérotypy A, B, E, F, G jsou patogenní pro člověka a ostatní savce, sérotypy C, D jsou pouze ptačími patogeny.

Klostridiální neurotoxiny řadíme mezi tzv. AB toxiny, neboť se sestávají ze dvou nesterilně velkých proteinových řetězců. Těžký řetězec (H-chain) o molekulové hmotnosti 100 000 Da je někdy označován také jako farmakokinetická jednotka, zatímco lehký řetězec (L-chain) s molekulovou hmotností 50 000 Da označujeme jako farmakodynamickou jednotku. Farmakokinetická jednotka zajišťuje navigaci a taxi,

zatímco farmakodynamická jednotka umožňuje penetraci přes membrány k cílovým strukturám. Z toho vyplývá, že aktivita toxinu je podmíněna vazbou obou řetězců do jednoho celku. Oba řetězce jsou bakteriemi produkovány odděleně a až následně jsou působením klostridiových proteáz spojovány disulfidickými vazbami. Ty jsou však relativně nestabilní a lze je rozrušit například vlivem vysokého pH nebo vysokých teplot. Narušením vazby obou řetězců proto mizí biologická aktivita a tedy i toxicita BTX.

Teprve relativně nedávno byl vytvořen prostorový model krystalické struktury BTX. Na základě porovnání sekvencí aminokyselin v obou řetězcích byla vytvořena hypotéza existence tří prostorově oddělených a funkčně odlišných částí toxinu – domén. Translokační doména umožňuje vstup toxinu přes buněčnou membránu do cytosolu tím, že deformuje jeho strukturu. Vazebná doména obsahuje specifické terminální C-řetězce, které jsou zodpovědné za specifickou vazbu toxinu k receptoru buněčné stěny presynaptického vlákna. Význam katalytické domény není jasný, předpokládá se její role v adhezenci toxinu k buněčné stěně, což následně vyvolá aktivaci translokační domény.

Patofyziologie působení botulotoxinu

Nervosvalový přenos zahrnuje 6 postupných etap: syntézu acetylcholinu, jeho depozici, uvolnění, vazbu, degradaci a recyklaci.

Cholin je nejprve transportován z extracelulární tekutiny do buněčného cytosolu cholinergních nervových zakončení. Přitom zřejmě využívá specifické

transportní kanály pro sodné ionty. Cholin je pak enzymaticky pomocí acetylkoenzymu-A přeměněn na acetylcholin, který je transportován do synaptických vezikul, kde je uložen. Pokud k nervosvalové ploténce dorazí akční potenciál, dochází k prudkému otevření kalciových transportních kanálů presynaptické membrány, což způsobí mohutný influx kalciových iontů. Zvýšení intracelulární koncentrace kalcia způsobuje fúzi presynaptických vezikul s presynaptickou membránou a expulzi obsahu vezikul do prostoru nervosvalové štěrbiny. Interakci a fúzi membrány vezikuly a presynaptické membrány umožňuje komplex 3 proteinů: VAMP (vesicle associated membrane protein, nebo též synaptobrevin), SNAP-25 (synaptosomal associated protein) a syntaxin. VAMP je lokalizován na membráně vezikul, SNAP-25 na presynaptické membráně a syntaxinu byla připisována spíše katalytická funkce. Podle novější teorie dochází k fúzi vezikul s presynaptickou membránou vzájemnou současnou vazbou proteinu v SNARE (vesicle termed soluble NSF-attachment protein receptors-dříve označovaný jako synaptobrevin) s oběma proteiny tSNAREs (t = target) – tedy se SNAP-25 a syntaxinem, přičemž vazba je umožněna kofaktorem NSF (N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein). Dalším proteinem, který v tomto procesu hraje roli, je synaptotagmin. Je vázán na membránové fosfolipidy presynaptické membrány. Je zřejmě strukturou, která brání předčasnou fúzi vezikul s presynaptickou membránou – hovoříme někdy o tzv. „synaptotagminové brzdě“. Teprve pokud dojde v důsledku akčního potenciálu ke zvýšení koncentrace kalciových iontů v cytoplazmě nervových buněk, „synaptotagminová brzda“ se uvolní. Ionty kalcia se navážou na synaptotagmin, tím jej inaktivují a umožní vzájemnou interakci vSNAREs a tSNAREs (2).

Důsledkem fúze membrány vezikul a presynaptické membrány dochází k uvolnění acetylcholinu, který volně difunduje synaptickým prostorem a váže se na nikotinové či muskarinové postsynaptické receptory svalových buněk. Tato vazba pak indukuje aktivaci systému „druhých posílů“, který spouští proces svalové kontrakce. Acetylcholin je poté poměrně velmi rychle uvolňován z vazby na receptor zpět do prostoru synaptické štěrbiny, kde je štěpen acetylcholinesterázou na cholin a acétát. Cholin je tak znovu k dispozici k dalšímu zapojení do tohoto cyklu.

Všechny sérotypy BTX působí na úrovni periferního nervového systému, kde působí inhibicí uvolňování acetylcholinu z presynaptického nervového zakončení. Predominantně působí na nervosvalovou ploténku, mohou se vázat i na autonomní cholinergní ganglia, ale to pouze při expozici extrémním dávkám. Kromě toho se BTX může i nespecificky vázat na tkáňové struktury štítné žlázy, ledvin a pankreatu, nicméně tato nespecifická vazba nemá klinické důsledky (12).

Neurotoxické působení BTX lze rozdělit do několika fází. V první fázi dochází k vazbě BTX na presynaptickou membránu nervového vlákna. Vysoká afinita BTX k neurální tkáni se vysvětluje vysokou koncentrací určitých typů gangliosidů, označovaných jako GD1 a GT1b. Na terminální C-sekvenci H-řetězce BTX byly identifikovány receptory pro tyto gangliosidy, přičemž se ale tyto svou strukturou liší u jednotlivých subtypů BTX. Vazbu zprostředkovává nejspíše opět synaptotagmin.

Poté následuje proces internalizace, tedy transport neurotoxinu do cytosolu nervové buňky. Děje se prostřednictvím tzv. stimulované endocytózy, která probíhá jen za určité koncentrace kalciových iontů. Je tedy daleko rychlejší na nervosvalových ploténkách spojeních, než v autonomních gangliích. Závislostí endocytózy na koncentraci kalciových iontů lze vysvětlit i pozorování, že endocytóza probíhá jen tehdy, je-li nervové vlákno drážděno. Mechanismem stimulované endocytózy proniká neurotoxin do cytosolu nervové buňky, je však zavzat do lyzozomů, nebo do lumina zvláštních vezikulárních struktur s clathrinovou membránou. Uvnitř těchto vezikul pak dochází vlivem nízkého pH ke strukturální změně BTX (translokaci). Během tohoto procesu se změní prostorové uspořádání molekuly toxinu a dojde tak k „obnažení“ aktivních vazebných struktur na L-řetězci toxinu. V další fázi je aktivovaný toxin ne zcela jasným způsobem z vezikul exocytózou uvolněn do cytosolu. Zde na něj působí neuronální enzymy tioredoxin-reduktázového systému, které za normálních okolností chrání neurální buňku před destruktivním působením volných radikálů. Tyto enzymy redukují disulfidickou vazbu mezi L- a H-řetězcem BTX a oba řetězce se oddělují. To má základní význam, neboť pouze izolovaný L-řetězec je schopen enzymaticky zabránit vazbě vSNARE a tSNARE proteinů a tím zabránit fúzi vezikul s presynaptickou membránou s následným uvolněním acetylcholinu. L-řetězec obsahuje na svém terminálním N-rameni specifickou endopeptidázu s vysokou proteolytickou aktivitou. Působením této peptidázy inaktivuje L-řetězec BTX A a C SNAP-25, L-řetězec BTX B, D, F a G inaktivuje synaptobrevin (na různých místech) a L-řetězec BTX C inaktivuje jako jediný dva z vazebných proteinů – syntaxin a SNAP-25.

Lze tedy shrnout, že ve fázi vazby toxinu na membránu neuronu a ve fázi internalizace je nutná komplexní dvouřetězcová struktura, naopak vlastní enzymatický blok fúze vezikuly s presynaptickou membránou je možný jen pokud je molekula toxinu rozštěpena na samostatné řetězce.

Poslední práce ukazují, že BTX výrazně snižuje i produkci, resp. uvolňování nejenom acetylcholinu, ale i dalších neurotransmiterů jako noradrenalinu, dopaminu, serotoninu a gama-aminomáselné kyseliny (7).

Stejně tak je prokázán přímý účinek BTX na periferní senzorká vlákna. Po subkutánní aplikaci BTX dochází k inhibici uvolňování glutamátu a substance P z periferních nervových zakončení, což sekundárně vede k útlumu uvolňování mediátorů záneřlivé reakce (bradykinin, serotonin, prostaglandin). Tento mechanismus se podílí na antinociceptivním účinku BTX.

Clostridiální neurotoxiny jsou extrémně toxickými agens pro savce, nicméně nejsou cytotoxické. Pro samotné buňky není totiž proces neurotransmise, na rozdíl od makroorganismu, životně nezbytný. Jedinou výjimkou může být BTX-C, který enzymaticky štěpí oba dva proteiny komplexu tSNARE a in vitro destruuje neurální buněčné kultury (31).

Pokud makroorganismus přežije intoxikaci, je denervace reverzibilní. Dochází jednak k postupné metabolizaci toxinu, jednak k procesu neurogeneze, tedy k formování nových nervových zakončení a nervosvalových plotének („nerve sprouting“) (13). Na rozdíl od denervace traumatickým poškozením nervu vyvolává již samotná denervace BTX některé specifické změny hladin neurotrofických faktorů a proteáz. Plasticita nervových zakončení je v případě denervace BTX daleko větší, navíc je pozorována menší míra atrofie denervovaných svalů než u traumatické denervace. Proces „sproutingu“ je stimulován například ciliárním neurotrofickým faktorem a růstovým faktorem podobným inzulinu (IGF I. a II.). Je rovněž prokázáno, že elektrická stimulace zvyšuje produkci neurotrofických faktorů a navíc vzrůstá rovněž senzitivita nervového vlákna k jejich působení. Celý proces reinervace trvá v závislosti na dávce týdny až měsíce.

Právě nepřítomnost cytotoxicity a dlouhotrvající efekt se staly podkladem klinického využití BTX (20).

Imunologická aktivita botulotoxinu

Při opakovaném podávání vysokých terapeutických dávek BTX-A v neurologii a urologii může dojít ke stimulaci imunitního systému s následnou produkcí protilátek. I přesto, že vznik protilátek je popisován až u 36 % takto léčených pacientů (10), rozvoj klinické rezistence je popisován spíše v jednotlivých případech. Například Greene uvádí ve svém souboru pacientů léčených pro spastickou torticollis klinickou rezistenci s průkazem protilátek ve 4,3 % (16). Nicméně pacienti s protilátkami proti BTX-A klinicky dobře reagují na léčbu jinými sérotypy BTX (B, C, F), protože zatím nebyla prokázána zkřížená imunogenita. Nejcitlivějším testem k průkazu protilátek proti BTX je neutralizační test na myších. Při něm je myším intravenózně podáno jak vyšetřované lidské sérum, tak i BTX. Pokud sérum obsahuje protilátky, tyto neutralizují BTX a neprojeví se klinické známky intoxikace. Méně

náročnou a rychlejší metodou stanovení protilátek je immunoassay, která má však nízkou specifitu a navíc má i nízkou korelaci mezi prokázanými protilátkami a klinickou rezistencí.

Účinnou prevencí vzniku protilátek proti BTX-A se zdá podávání v intervalech delších než 3 měsíce.

Vztah mezi dávkou a účinkem

Stejně jako u jiných biologicky vysoce aktivních látek (antibiotika, inzulin, růstové faktory) je i u BTX velkým problémem standardizace dávkování. Biologická aktivita a účinnost BTX je udávána v mezinárodních jednotkách (UI), přičemž jedna jednotka je definována jako dávka botulotoxinu, která po intraperitoneálním podání vede do 3 dnů ke smrti 50 % Swiss-Websterových myši s definovanou hmotností 18–20 g. Extrapolací výsledků, získaných při experimentech na myších a primátech, byla stanovena LD_{50} u člověka na asi 40 UI/kg (28). Prostým přepočtem by LD_{50} pro člověka s hmotností 70 kg po intraperitoneálním podání BTX byla mezi 2500–3000 UI, ve skutečnosti je ale mnohem vyšší. Biologickou aktivitu toxinu totiž výrazně ovlivňuje biologický druh makroorganismu, pohlaví, celková svalová hmota, cesta podání (intramuskulárně, intraperitoneálně, perorálně), individuální imunologická odpověď makroorganismu apod. Při lokálním intramuskulárním podání navíc hraje roli lokalizace svalu, koncentrace toxinu v injekčním roztoku a jeho celkový objem podaného injekčního roztoku.

V současné době je komerčně dostupný BTX-A od několika výrobců. Klinicky je nejčastěji používán preparát Dysport® (Ipsen Beaufour) a Botox® (Allergan Inc.). Pro rezistentní případy lze využít aplikaci botulotoxinu B – preparát Neurobloc® (Elan). Na tomto místě je třeba vysvětlit nepoměr mezi balením a dávkováním preparátu Dysport® (balení 500 UI) a Botox® (balení 100 UI). V pracích porovnávajících bioekvivalenci obou preparátů se uvádí, že 1 UI Botoxu® svou biologickou účinností odpovídá 2–5 UI Dysportu®. Obecně akceptován je poměr 1:3 (21). Tomuto poměru také odpovídá poměr dávkování obou preparátů v publikovaných studiích. Vycházejí však z definice UI, musí být biologická aktivita jedné UI obou preparátů stejná. Proto se například Bigalke domnívá, že rozdíl v biologické aktivitě spočívá v rozdílném obsahu albuminu v obou preparátech. Botox® obsahuje na 1 UI toxinu 20x vyšší množství albuminu (500 µg/100 UI), než Dysport® (25 µg/100 UI). Neurotoxiny, stejně jako téměř všechny proteiny vykazují vysokou míru nespecifické adsorpce na povrchy z plastu a skla. Míra adsorpce je dána velikostí adsorpční plochy a délkou doby kontaktu. Navíc roste s klesající koncentrací proteinu v roztoku. Právě v roz-

dílu v obsahu albuminu lze proto spatřovat příčinu rozdílné nespecifické adsorpce obou preparátů. Přidáním albuminu do preparátu Dysport® se jím nasatí nespecifická vazebná místa, adekvátně více neurotoxinu zůstává v injikovaném roztoku a biologická aktivita se vyrovná biologické aktivitě Botoxu®. V klinické praxi však tento rozdíl nemá význam z hlediska účinnosti samotných preparátů – oba jsou stejně účinné. Spíše z hlediska metodologického musíme mít na paměti, že je třeba vždy důsledně uvést název preparátu, který byl při léčbě použit, abychom předešli možným nedorozuměním při interpretaci použité dávky.

Biologický efekt BTX zásadně ovlivňuje dávka. V současné době standardizace dávkování chybí a vychází se většinou z empirických zkušeností. Obecně platí, že se snažíme podat co nejmenší dávku, která ještě má žádoucí klinický efekt s cílem minimalizovat možnost vzniku nežádoucích účinků a zároveň snížit antigení zátěž organismu a riziko produkce protilátek proti BTX. Dosud chybí randomizované zaslepené studie, které by porovnávaly účinky různých dávek v jednotlivých klinických indikacích.

Stejná je situace s ředěním dávky. Obecně platí, že by účinná dávka měla být podána v co nejmenším objemu. Vychází se z poznatku, že tkáňová difuze BTX roste s klesající koncentrací. Při běžných dávkách a koncentracích je nutno počítat s tkáňovou difuzí botulotoxinu do vzdálenosti cca 1–3 cm od místa vpichu. Cílem je dosáhnout vysoké koncentrace BTX co nejbližší cílovému svalu a s prudkým poklesem koncentračního gradientu od místa vpichu směrem k periférii ve snaze zabránit rozvoji nežádoucích účinků.

Současné využití botulotoxinu v medicíně

Jako první použil BTX v klinické praxi A. Scott v léčbě strabizmu (27), od té doby bylo popsáno více než 250 indikací klinického použití botulotoxinu a tento počet neustále roste. Největšího rozšíření doznalo použití BTX v léčbě svalové spasticity (15), fokálních dystonií (3), blefarospasmů (14), tenzní cefalee (26), migrény (30), hyperidrózy (7), achalázie (22), análních fisur (19), vaginizmu (4), v estetické medicíně a dalších.

Současné využití botulotoxinu v urologii

Detruzorosfinkterická dyssynergie (DSD)

Nekoordinovaná kontrakce detruzoru a sfinkteru je jedním z typických projevů poruchy inervace mezi pontinním a sakrálním míšním centrem. Nejčastěji se vyskytuje u pacientů s míšní lézí, roztroušenou sklerózou a transversální myelitidou. Pokusy léčit

DSD alfa-lytiky nebo spazmolytickými léky (Baclofen, diazepam) většinou nepřinášejí úspěch.

Použití botulotoxinu v této indikaci popsal poprvé Dykstra v r. 1988 (11).

Aplikace botulotoxinu může být provedena buď cestou transuretrální, nebo transperineální. Výkon lze provést v krátké celkové anestezii, u méně citlivých pacientů lze využít i anestezii lokální. Od počátku 90. let byla publikována řada studií referujících o vysoké efektivitě této léčby. Dochází k signifikantnímu snížení uretrálního tlaku, intravezikálního otevíracího tlaku a postmiktického rezidua, přičemž výsledky jsou shodné jak při užití transuretrální, tak transperineální techniky (17).

Neurogenní hyperaktivita detruzoru

Neurogenní hyperaktivita detruzoru je dalším z typických důsledků poškození neurálního řízení nad úrovní spinálního sakrálního centra. Ve většině případů je spojena s nárůstem intravezikálních tlaků a zvýšeným rizikem poškození funkce horních močových cest. Současným terapeutickým konceptem je co největší útlum aktivity detruzoru k zajištění ochrany horních močových cest a zlepšení kontinence, zachování funkce sfinkteru ke zlepšení kontinence, přičemž k evakuaci močového měchýře je preferováno použití intermitentní katetrizace.

Nejčastějším způsobem útlumu aktivity detruzoru je perorální anticholinergní terapie. U části pacientů však není dostatečně účinná, u další podstatné části je její použití limitováno častostí a relativní závažností nežádoucích účinků.

U pacientů nereagujících na klasickou farmakologickou terapii lze před užitím chirurgických metod indikovat aplikaci BTX do detruzoru. Tato indikace je v současné době považována za „klasickou“ indikaci pro použití BTX v urologii.

První výsledky publikovala B. Schurchová v r. 2000 (29).

Používané dávky kolísají mezi 700–1200 UI Dysportu, resp. 200–300 UI Botoxu, přičemž do jednoho místa je injikováno 10–40 UI Dysportu, resp. 2,5–10 UI Botoxu. Ošetřeno je 30–40 míst detruzoru. Délka trvání účinku je v průměru 4–9 měsíců, v některých případech (zejm. u pacientů s inkompletní míšní lézí, s roztroušenou sklerózou atd.) i 1 rok a déle. Výsledky léčby jsou v dosud dostupných studiích velmi dobré – subjektivní spokojenosti je dosaženo u 70–85% pacientů, kontinence je dosaženo v až v 90% případů (25).

Non-neurogenní hyperaktivita detruzoru

Aplikace BTX do stěny močového měchýře se jeví jako jedna z možností rovněž v léčbě refrakterní idiopatické hyperaktivity detruzoru. Poprvé referovali o užití botulotoxinu v této indikaci Radziszewski a Bor-

kowski (24), přičemž zaznamenali signifikantní snížení frekvencí, urgencí, epizod urgentní inkontinence a zaznamenali rovněž nárůst mikčních objemů.

Další indikace pro použití botulotoxinu v urologii

Aplikace botulotoxinu do zevního sfinkteru byla popsána i u nemocných s chronickou retencí na podkladě akontraktilního detruzoru nebo subvezikální obstrukce (23).

Zerman docílil velmi dobrých výsledků u pacientů se syndromem chronické pánevní bolesti aplikací BTX do zevního sfinkteru uretry (32).

Léčba botulotoxinem byla zkoušena rovněž u pacientů trpících intersticiální cystitidou. Léčba je založena na poznatcích o tom, že BTX lokálně snižuje množství uvolňovaných noniceptivních neuropeptidů. Výsledky jeho užití v této indikaci jsou zatím nejednoznačné (8).

Další možnou indikací využití botulotoxinu v urologii je benigní hyperplazie prostaty. Terapie je založena na výzkumech Doggweillera et al., kteří na zvířecím modelu prokázali významnou postdenervační atrofii prostaty indukovanou podáním botulotoxinu (9).

Závěr

Počet indikací k použití BTX se neustále zvyšuje, někdy se proto o něm nadneseně hovoří jako o penicilinu 21. století.

Převzato z časopisu Klinická farmakologie a farmacie 2006; 4: 215–218

MUDr. Jan Krhut

Urologické oddělení FNŠP
Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz

Literatura

1. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A serotypes. Clin Dermatol 2003; 21: 476–480.
2. Bennett MK, Calakos N, Schiller RH. Syntaxin: a synaptic protein implicated in docking of synaptic vesicles at presynaptic active zones. Science 1992; 257: 255–259.
3. Brin MF, Fahn S, Moskowitz S, Friedmann A, Shale HM, Greene PE, List T, Lange D, Lovace RE. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. Mov Disord 1987; 2: 237–254.
4. Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. Lancet 1997; 349: 252–253.
5. Burgen A, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol 1949; 109: 10–24.
6. Burningham MD, Walter FG, Mechem C, Haber J, Ekins BR. Wound botulism. Ann Emerg Med 1994; 24: 1184–1187.
7. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin: a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. Clin Exp Derm 1996; 21: 276–278.
8. Carl S, Forth H, Breul J. Botulinum –A-Toxin (Dysport) zur Behandlung von Patienten mit interstitieller Cystitis. Urologe A 2003; 42 (Suppl. 1): 49.
9. Doggweiler R, Hermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox-induced prostatic involution. The Prostate 1998; 37: 44–50.
10. Dressler D, Benecke R. Perspektiven der Botulinumtoxintherapie der Dystonie. Klin Neurophysiol 2001; 32: 213–217.
11. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD (1988) Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 1988; 139: 919–922.
12. Eisenbart GS, Oie H, Gazdar A, Chick W, Schultz JA, Searce RM. Production of monoclonal antibodies reacting with rat islet cell membrane antigens. Diabetes 1981; 30: 226–230.
13. Erdal E, Bartels F, Binscheck T, Erdmann G, Frevert J, Kistner A, Keller U, Wever J, Bigalke H. Processing of tetanus and botulinum A neurotoxins in isolated chromaffin cells. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1995; 351: 67–78.
14. Fahn S, List T, Moskowitz CB, Brin MF, Bresmann S, Burke R, Scott AB. Double-blind controlled study of botulinum toxin for blepharospasm. Neurology 1985; 25 (Suppl): 271.
15. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity. Neurology 1995; 45: 712–717.
16. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinumtoxin type A in patients with torticollis. Mov Disord 1994; 9: 213–217.
17. Jost WH. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum toxin. J Neurol 1999; 246: 89.
18. Kerner JC. Vergiftung durch verdorbene Würste. Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneikunde 1817; 3: 1–45.
19. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998; 338: 217–220.
20. Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins and cell vesicle trafficking. Experientia 1996; 52: 1026–1032.
21. Odegren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Gedin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 6–12.
22. Pastucha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intraspinal botulinum toxin for the treatment of achalasia. N Engl J Med 1995; 332: 774–778.
23. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. J Urol 2001; 165/4: 1107–1110.
24. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for instable bladder overactivity. Eur Urol 2002; (Suppl. 1): 134.
25. Reitz A, von Tobel J, Stöhrer M. European experience of 184 cases treated with botulinum – a toxin injections into detrusor muscle for neurogenic incontinence. Neurourol Urodyn 2002; 21: 427–428.
26. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind placebo-controlled study. Headache 2000; 40: 300–305.
27. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79: 734–770.
28. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 1988; 3: 333–335.
29. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid D, Gaul G, Hauri D. Botulinum – a-toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol 2000; 164: 692–697.
30. Silberstein S, Matjes N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment. Headache 2000; 40: 445–450.
31. Williamson LC, Halpern JL, Montecucco C, Brown JE, Neale EA. Clostridial neurotoxins and substrate proteolysis in intact neurons: botulinum neurotoxin C acts on synaptosomal-associated protein of 25 kDa. J Biol Chem 1996; 271: 7694–7699.
32. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler-Wiygul R, Schubert J, Schmidt RA. The male chronic pelvic pain syndrome. World J Urol 2001; 19/3: 173–179.